

原 著

外科周術期の真菌検出の動向と抗真菌剤

投与後の β -D グルカン値の推移

昭和大学藤が丘病院消化器外科

梅本 岳宏 石橋 一慶 齋藤 充生

木川 岳 根本 洋 真田 裕

日比 健志

要約：われわれは、2003年4月から10月に消化管・肝胆膵疾患で手術をした149症例のうち、術後の β -D グルカン（ β -D）値が陽性（11.0 pg/ml 以上）の34症例について β -D 値の推移とCandida 属の検出菌を検討した。方法は培養検査（咽頭・痰、胃液、尿、便、ドレーン、その他）と血液検査（ β -D 値の測定）を行った。なお β -D 値陽性の34症例に抗真菌剤を投与し、 β -D 値の推移を検討した。術後の真菌検出菌は、Candida. albicans が比較的少なく、Non-albicans 属が比較的多い傾向が認められた。 β -D 値の推移は、術後第1病日に高値（ 17.1 ± 2.6 pg/ml）を示したが、抗真菌剤投与後、第3病日以降は β -D 値が低下し、第7病日には全症例で陰性化した（ 3.5 ± 1.3 pg/ml）。術後 β -D 値が陽性かつ真菌が検出された症例に対して、早期に抗真菌剤を投与することにより重症化を防げる可能性があると思われる。

キーワード： β -D グルカン値、カンジダ属、抗真菌薬、真菌症

深在性真菌症は死亡率の高い重篤な感染症であり、消化器外科領域でも周術期管理の上で重要な問題である。米国 centers for disease control (CDC) はガイドラインを示しているが、外科周術期に関するガイドラインは未だ存在しない。今回われわれは、真菌の検出菌と β -D グルカン値の推移を検討した。

研究 方法

2003年4月から10月までの期間に、消化管・肝胆膵で手術を施行した149症例を対象とした。疾患の内訳は、胃癌30例、肝臓癌21例、大腸癌69例、胆道疾患22例、膵臓癌7例であった。

方法は、術後第1, 3, 5, 7, 10, 14病日に β -D グルカン値を測定し、11 pg/ml 以上を陽性とした。149症例のうち34症例が β -D グルカン値陽性であった。培養検査は咽頭・痰、胃液、尿、便、ドレーン、その他より検体を提出した。真菌検出の有無、菌種および検出部位を検討した。なお β -D グルカン値陽性の34症例に対して抗真菌剤（ミカファンギン 100 mg/day、或いはフルコナゾール 400 mg/day）を投与した。

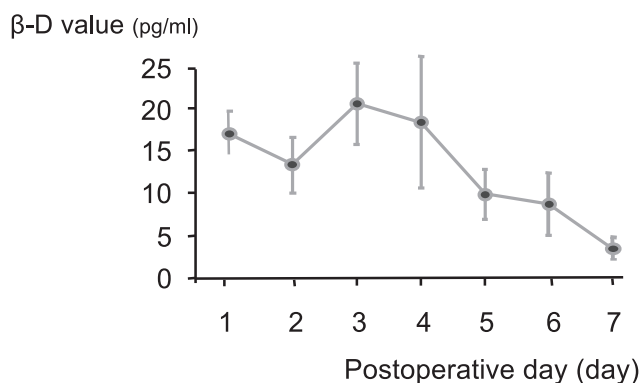
結 果

手術を施行した149症例（胃癌30例、肝臓癌21例、大腸癌69例、胆道疾患22例、膵臓癌7例）のうち、術後第1病日に β -D グルカン値が11 pg/ml 以上であったのは34症例（22.8%）であった。全症例の β -D グルカン値の推移をみると、術後第1病日に高値（ 17.1 ± 2.6 pg/ml）を示し、第3病日以降低下し、第7病日には全ての症例が陰性化した（ 3.5 ± 1.3 pg/ml）（Fig. 3）。

臓器別に検討すると、胃癌3/30例（10.0%）、肝臓癌11/21例（52.4%）、大腸癌13/69例（18.8%）、胆道疾患4/22例（18.1%）、膵癌3/7例（42.9%）であった。肝臓癌と大腸癌において、術後第3病日の β -D グルカン値が第1病日より高値である傾向を認めた（Fig. 3）。また大腸癌症例を、直腸手術（高位前方切除術・低位前方切除術）と結腸手術で検討した結果、術後第1病日の β -D グルカン値の平均値は直腸手術：19.9 pg/m、結腸手術：16.5 pg/mであり、直腸手術で高くなる傾向を認めた。

全症例中のカンジダの検出率は、全体で13.4%であり、疾患別にみると胃癌3例/30例中（10.0%）、

The transition of β -D glucan value in all cases



The transition of β -D glucan value in each disease

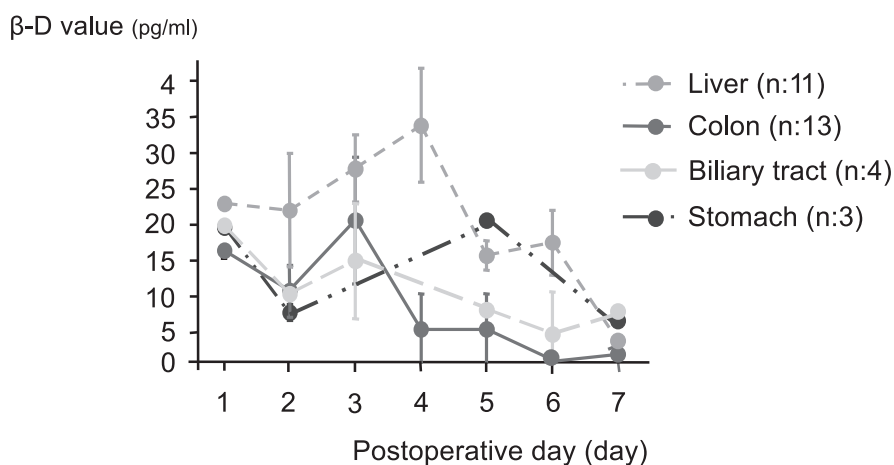


Fig. 3 The transition of β -D glucan value of surgical perioperative period

Table 1 Results

Disease	Case (number)	Case with more than 11pg/ml β -D glucan value (number)	Candida detection (number)	β -D sensibility (%)
Stomach	30	3 (10.0%)	3 (10.0%)	100
Liver	21	11 (52.4%)	7 (33.3%)	63.6
Colon	69	13 (18.8%)	7 (10.1%)	53.8
Biliary tract	22	4 (18.1%)	2 (9.1%)	50.0
Pancreas	7	3 (42.9%)	1 (14.3%)	33.3
Total	149	34 (22.8%)	20 (13.4%)	58.8

肝臓癌 7 例 / 21 例中 (33.3%), 大腸癌 7 例 / 69 例中 (10.1%), 胆道疾患 2 例 / 22 例 (9.1%), 膵癌 1 例 / 7 例中 (14.3%) であり, 肝臓癌で検出率が高

かった. 感度は, β -D グルカン値陽性症例中の真菌検出率は全体で 58.8%であった (Table 1).

36 検体で真菌が分離され, 菌種はすべてカンジ

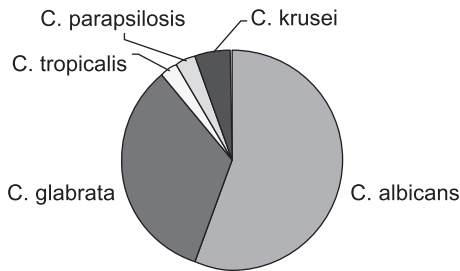


Fig. 1 Mycotic detection of Candida of surgical perioperative period

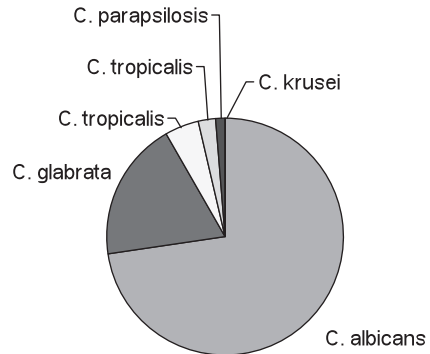


Fig. 2 Mycotic detection of Candida in hospital

ダ属であった。その内訳は、*C. albicans* が20検体 (55.6%), *C. glabrata* が12検体 (33.3%), *C. tropicalis* が1検体 (2.8%), *C. parapsilosis* が1検体 (2.8%), *C. krusei* が2検体 (5.6%) であった (Fig. 1)。同時期2003年度の当病院全体でカンジダの分離率は *C. albicans* が72.8%, *C. glabrata* が19.0%であり (Fig. 2), 外科周術期における *C. glabrata* の検出率は有意に高かった。

検出部位は、胃液12例、咽頭5例、喀痰3例、IVH1例、胆汁1例、尿1例、便7例、腸液1例であった。*C. glabrata* は喀痰、胃液および便中に、*C. albicans* は咽頭と胃液中に多く検出された。

輸血の有無で術後1日目の β -Dグルカン最高値を比較すると、輸血例で高値である症例を認めたが、統計学的有意差は認めなかった。 β -Dグルカン最高値と出血量および手術時間の間に有意な相関関係は認めなかった (Fig. 4)。

考 察

深在性真菌症は死亡率の高い重篤な感染症であり、消化器外科領域でも周術期管理の上で重要な問

題である。しかし真菌培養の検出率の低さ、術後細菌感染との鑑別の困難性等が、深在性真菌症の診断・評価を難しいものになっている。米国 centers for disease control (CDC) の院内感染サーベイランスでは、過去10年間に於いて、院内感染中の深在性真菌感染症の頻度は、血中の起因菌として8%から15%に増加し、死亡率は30%から80%に増加したとされている¹⁾。消化器外科領域においても、拡大手術をはじめとした侵襲度の高い手術や、手術症例の高齢化などにより、いわゆる compromised host 例は増加しており、術後感染症における真菌感染対策の重要性は増しつつある。

カンジダ属は消化管などに常在し、人の正常細菌叢を構成する重要な真菌の1つであるが、常在微生物腸内細菌叢はカンジダに拮抗的に作用しており、通常の状態ではほとんど病原性を有さない。しかし、周術期における広域抗生物質の投与、抗潰瘍剤投与による胃酸pHの低下などによる腸内細菌叢の変化により、腸管にカンジダが増殖し消化管カンジダ症を生ずる²⁾。一般周術期の真菌感染の発生頻度は1.5～8.5人/10,000入院例³⁾と言われているが、

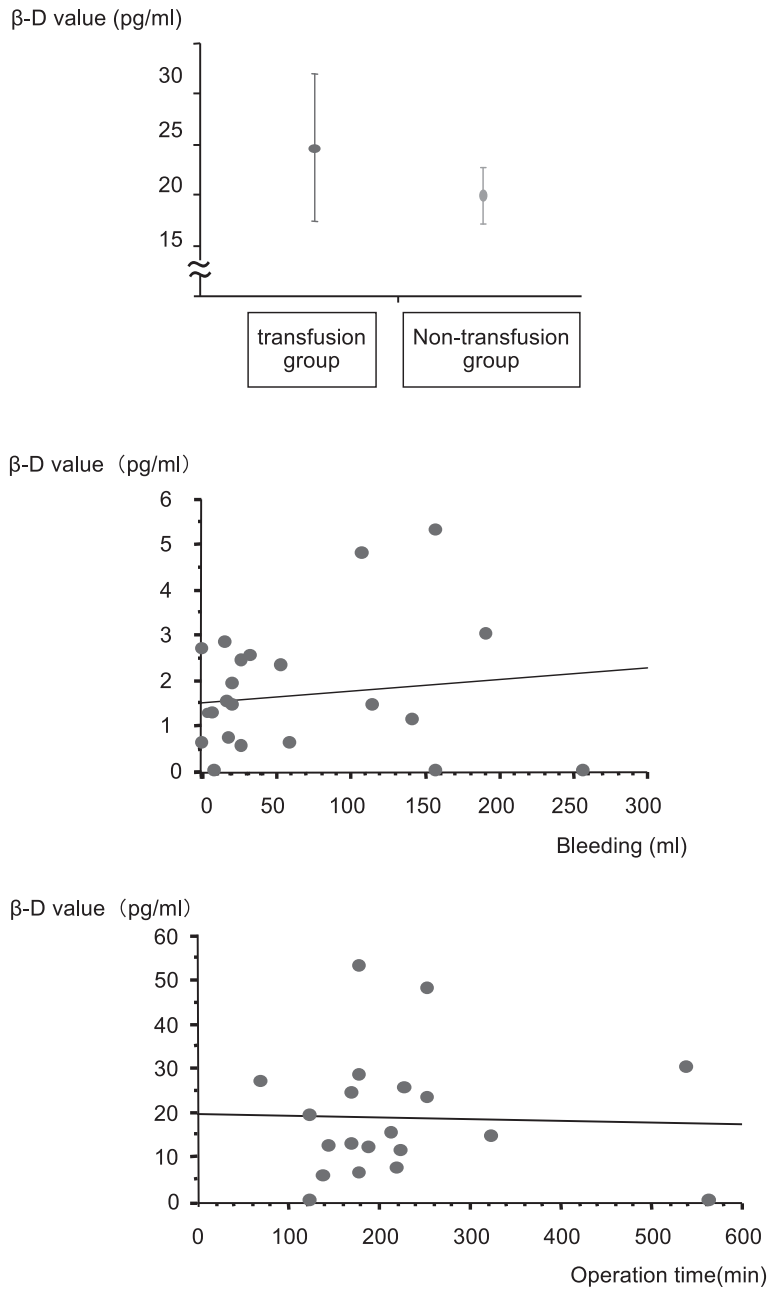


Fig. 4 Relation of β -D glucan peak value of post operative day 1 to a transfusion, bleeding and operation time

腹部悪性疾患群のカンジダ感染率は腹部良性疾患群に比し更に高率であり⁴⁾、胃癌：9～27%，食道癌：10～23%，肝胆膵癌：3～10%と著しく高い⁵⁾。今回のわれわれの検討においても、カンジダ感染率は13.4%で、真菌感染率が通常より高いことが示され

ている。つまり手術侵襲による免疫機能の低下状態が、感染率を上げていると推測される。

欧米では喀痰、便、尿などの監視培養を行い、カンジダによる Colonization の広がり の程度を重視しているが、日本では深在性真菌症に対する治療開始

の指標として、 β -D グルカン値などの血清学的補助診断が用いられることが多い⁶⁾。竹末らは、カンジダ Colonization が証明された抗真菌剤不応性発熱患者における pre-empiric therapy 開始基準は、 β -D グルカン値陽性かつ Colonization ≥ 2 か所としている⁶⁾。また重篤な状態においては β -D グルカン値陽性かつ Colonization ≥ 1 か所の症例、もしくは β -D グルカン値陰性かつ Colonization ≥ 3 か所の症例も治療の対象となる。われわれは、培養に基づく診断の困難性、時間的遅れによる術後深在性真菌症の重症化の予防のため、術後1病日の β -D グルカン値が11 pg/ml以上の症例に対して抗真菌剤（ミカファンギン 100 mg/day、もしくはフルコナゾール 400 mg/day）を投与している。 β -D グルカン値陽性であった34症例は、早期の抗真菌剤投与により第3病日に β -D グルカン値の再上昇を認めたが、第7病日までには全例陰性化した。また重症化例は認めず、またミカファンギンもしくはフルコナゾール投与による肝障害・腎障害などの副作用も認めなかった。

疾患別に深在性真菌症を検討すると、肝疾患で β -D グルカン値陽性やカンジダが検出される傾向があるが、今回の結果においても同様の結果であった。肝疾患が他疾患に比べて β -D グルカン値が高く推移する傾向の理由として、病態肝では細網内皮系機能の低下により、 β -D グルカン値が上昇するとの報告⁷⁻⁹⁾がある。これは肝切除による細網内皮系機能の低下が関与している可能性がある。手術侵襲の真菌感染における影響では、術中出血量、手術時間と β -D グルカン最高値に相関は認められず、明らかな関連は示されなかった。 β -D グルカン値は真菌抗原に対する感度が非常に高いが、その反面レンチナン、アルブミン、グロブリンなどの投与により疑陽性を示すという欠点がある¹⁰⁾。またガーゼ留置によっても β -D グルカン値は上昇するため、ガーゼを比較的多く使用する消化器外科術後における β -D グルカン値の評価を難しくしている。今回の検討ではガーゼの使用量との関連を明らかにすることはできなかった。しかし、ガーゼ使用量は出血量や手術時間にある程度関連すると思われるが、上記のごとく、明らかな相関関係はみられなかった。

上野らによると、外科の培養検査4,424検体のうち1,065検体（24%）、剖検例185例のうち32例で

真菌が検出された⁴⁾。これらの菌種はすべてカンジダ属であった。以上より、消化器外科領域の術後真菌感染症の起原因菌は大部分がカンジダ属と考えてよいものと思われる⁴⁾。当教室の結果でも分離された菌種はすべてカンジダ属であった。これらにおいて、*C. albicans* は55.6%に*C. glabrata* は33.3%を占める結果となった。当院全体における2003年度の真菌分離菌（Fig. 2）において、*C. albicans* は72.8%、*C. glabrata* は19.0%である事と比較すると、消化器外科術後症例では、*C. albicans* が比較的少なく、Non-albicans 属が比較的多い傾向が認められた。術後抗真菌剤として、フルコナゾールの2週間投与が推奨されている。しかし、一般的にフルコナゾールは*C. albicans* に対しては良好な感受性を示すが、*C. glabrata* に対しては、容量依存性感受性、*C. krusei* に対しては耐性とされている。そのためNon-albicans 属感染が比較的多い周期期においては、ミカファンギンの選択も今後検討する必要があると思われる。早期に抗真菌剤を投与し、全症例が1週間以内に正常値となっており、重症化した真菌症は1例もなかった。

文 献

- 1) Dean DA and Burchard KW: Fungal infection in surgical patients. *Am J Surg* 171: 374-382, 1996.
- 2) Candidiasis: 内臓カンジダ症の基礎と臨床（協和企画通信編）。協和企画通信、東京、1994.
- 3) Nolla-Salas J, León C, Torres-Rodríguez JM, et al: Treatment of candidemia in critically ill surgical patients with intravenous fluconazole. *Clin Infect Dis* 14: 952-954, 1992.
- 4) 上野桂一、宮崎逸夫: 術後感染症の治療。消外 17: 101-107, 1994.
- 5) Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al: The process of microbial translocation. *Ann Surg* 212: 496-512, 1990.
- 6) 竹末芳生、大毛宏喜、今村裕司、ほか: 外科領域における深在性真菌症とその対応。臨外 58: 61-66, 2003.
- 7) 宇佐美真、笠原 宏、小谷穰治、ほか: 深在性真菌症の病態と治療。外科治療 78: 409-416, 1998.
- 8) Katz S, Merkel GJ, Folkner JW, et al: Impaired clearance and organ localization of *Candida albicans* in obstructive jaundice. *J Pediatr Surg* 26: 904-907, 1991.
- 9) Rolando N, Philpott-Howard J and Williams R:

Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 16 : 389-402, 1996.

10) 河野 茂：深在性真菌症補助診断マニュアル.
メディカルレビュー社, 大阪, 1992.

MYCOTIC DETECTION TREND DURING THE SURGICAL
PERIOPERATIVE PERIOD AND THE TRANSITION OF
 β -D GLUCAN VALUE AFTER ADMINISTRATING
AN ANTIFUNGAL AGENT

Takahiro UMEMOTO, Kazuyoshi ISHIBASHI, Mitsuo SAITOU,
Gaku KIKAWA, Hiroshi NEMOTO, Yutaka SANADA
and Kenji HIBI

Department of Gastroenterological Surgery, Showa University Fujigaoka Hospital

Abstract — We researched the detection of bacillus of the *Candida* genus and the change of β -D glucan value in 34 patients with β -D glucan values of more than 11 pg/ml on post operative day (POD) 1, among 149 patients who had surgery from October to April in 2003. A culture test was used (a pharynx/expectoration, gastric juice, urine, feces, drain, others) and a β -D glucan value. We administered an antifungal drug to patients with a β -D glucan value of more than 11 pg/ml on POD 1. Postoperative mycotic detections were differentiated to mycotic detections of the hospital, which comparatively tended to show much fewer *Candida albicans* than *Non-albicans*. Transitions of the β -D glucan value of all patients showed that the β -D glucan value was high on POD 1 (17.1 ± 2.6 pg/ml), decreased after POD 3, and changed to a negative value (3.5 ± 1.3 pg/ml) for all cases until POD 7. In liver cancer and colon cancer, the β -D glucan value of POD 3 tends to become higher than that of POD 1. It seems that aggravation may be prevented by early administration of an antifungal agent for cases in which the postoperative β -D glucan value is positive and fungi are detected after surgery.

Key words: β -D glucan, *Candida* genus, antifungal drug, deep mycosis

〔受付：6月3日，受理：6月24日，2010〕